



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 NOV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190000

| | | | |
|--|----------------------|--|--------|
| 29 AOUT 2001 <small>REMISE DES PIÈCES</small> DATE 75 INPI PARIS LIEU N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI | | 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE AVENTIS PHARMA S.A. Direction Brevets 20 Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX | |
| Vos références pour ce dossier <small>(facultatif)</small> ST 01024 | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | | | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____ | | | |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ / _____ / _____ | | | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON | | | |
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | AVENTIS PHARMA S.A. | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | Société Anonyme | |
| N° SIREN | | 3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4 . | |
| Code APE-NAF | | | |
| Adresse | Rue | 20 Avenue Raymond Aron | |
| | Code postal et ville | 92160 | ANTONY |
| Pays | | FRANCE | |
| Nationalité | | FRANCAISE | |
| N° de téléphone (facultatif) | | 01 55 71 71 71 | |
| N° de télécopie (facultatif) | | 01 47 02 50 14 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | www.aventis.com | |

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REPRISE À L'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 29 AOUT 2001
LIEU 75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT 0111201
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /190690

| | | | |
|--|----------------------|---|--------|
| Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> | | ST 01024 | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | ROUSSEAU | |
| Prénom | | Pierrick | |
| Cabinet ou Société | | AVENTIS PHARMA S.A. | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | 20 Avenue Raymond Aron | |
| | Code postal et ville | 92160 | ANTONY |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | | |
| 01 49 91 53 12 | | | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | | |
| 01 55 71 72 91 | | | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | | |
| pierrick.rousseau@aventis.com | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | | |
| <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | | | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | | |
| Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | | | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | | |
| Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques | | | |
| <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non | | | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | | |
| Uniquement pour les personnes physiques | | | |
| <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>) | | | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> | |  | |
| | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI | |
| | |  | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN
PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE
DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES
CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA
5 MALADIE DE PARKINSON

La présence invention concerne l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau, les compositions pharmaceutiques les contenant et
10 leur utilisation pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Des antagonistes du récepteur CB1 sont développés pour le traitement de la schizophrénie (D. KENDALL, Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs, 2(1), 112-122, 2000), pour leur action sur la prise alimentaire (G. COLOMBO et coll., Life Sciences, 63 (8), 113-117 (1998); J. SIAMAND et coll., Behavioural
15 Pharmacol., 9, 179-181 (1998)), pour le traitement de la maladie de Parkinson, épilepsie, migraine, stress (G. GERDEMAN, DM. LOVINGER, J.Neurophysiol, 85(1), 468-471, 2001 ; WO0046209).

La maladie de Parkinson résulte d'un désordre neurologique chronique et progressif. Elle repose sur un déficit en dopamine, un excès relatif en acétylcholine et est
20 associée à une destruction des neurones dopaminergiques qui participent au contrôle des activités motrices (H. LULLMANN et coll., Atlas de poche de pharmacologie, 2^e Ed, Médecine-Sciences, Flammarion, ISBN2-257-12119-8). Le traitement de la maladie de Parkinson est principalement pharmacologique et fait appel à différents médicaments destinés à accroître la quantité de dopamine présente dans le cerveau.

25 La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, la lévodopa, précurseur de la dopamine convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase, a été développée dans les années 60. La lévodopa reste aujourd'hui le premier traitement



de choix de la maladie de Parkinson et donne initialement de bons résultats mais après plusieurs années, on observe chez la majorité des patients des fluctuations de réponse (effet ‘on-off’), une diminution de son efficacité au fur et à mesure que la maladie progresse (effet ‘wearing-off’, détérioration de fin de dose), et surtout des 5 dyskinésies (mouvements anormaux involontaires). Un état de psychose peut également être observé.

D'autres médicaments comme les agonistes dopaminergiques sont également préconisés seuls ou en association à la lévodopa et ont principalement pour objet de réduire au minimum les effets indésirables de celle-ci. Depuis quelques années, des 10 inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase MAO-B, enzyme de dégradation de la dopamine dans le cerveau, ainsi que des inhibiteurs de la catéchol-O méthyl-transférase (COMT), enzyme qui empêche la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique, ont été développés et prescrits en association avec la lévodopa. Des effets secondaires importants ont également été observés avec ces thérapies.

15 Afin de remédier aux inconvénients susmentionnés, il a été trouvé que l'association de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 et de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau présente un effet de synergie dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet cette association permettrait de potentialiser les effets symptomatiques d'une monothérapie dopaminergique (lévodopa, agonistes dopaminergiques et inhibiteurs d'enzyme) et permettrait de réduire les effets secondaires, en particulier les dyskinésies.

Outre la lévodopa, précurseur de la dopamine, on peut citer parmi les agonistes dopaminergiques, les produits suivants : bromocriptine (Novartis), cabergoline (Pharmacia Corp.) adrogolide (Abbott Laboratories), BAM-1110(Maruko Seiyaku Co Ltd), Duodopa® (Neopharma), L-dopa, dopadose (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirole (GlaxoSmithKline Beecham), pramipexole (Boehringer Ingelheim) rotigotine (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), spheramine (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridine (Polifarma)

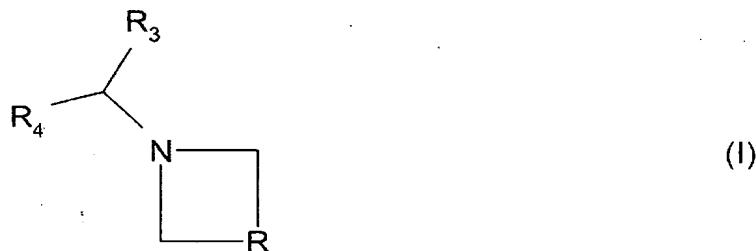
Parmi les inhibiteurs de MAO_B, on peut citer: rasagiline (Teva Pharmaceutical Ind.) selegiline (RPScherer Corp / Elan) SL340026 (Sanofi-Synthelabo).

Parmi les inhibiteurs de COMT, on peut citer: tolcapone (Roche) et entacapone (Orion Pharma).

5 L'invention a donc pour objet l'association de un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

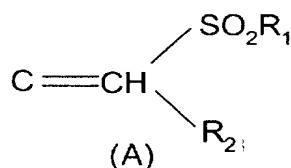
Parmi les antagonistes CB1, on peut notamment utiliser les dérivés d'azétidine décrits dans WO 00/15609 de formule :

10

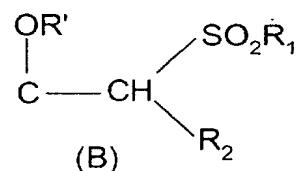


dans laquelle

R représente une chaîne



ou



R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

15 R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyl, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano,



-CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle, 5 isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou 10 alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, 15 hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, 20 alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₅ est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

25 R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

- 5 R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 10 R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle,
- 15 R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

- 25 R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,



R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,
alk représente un radical alkyle ou alkylène,
étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de
5 carbone,
leurs isomères optiques (énanthiomères et diastéréoisomères) et leurs sels pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les dérivés d'azétidine préférés objet de la présente invention on peut citer les dérivés suivants :

- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
15 1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
20 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

(R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

(S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

20 1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonylméthylène}azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)-[4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)-[4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,



1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

10 (RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényle)phényle](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényle]}méthylène}azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényle)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

10 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{\{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl\}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{\[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl\](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-[bis(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,

5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,

10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,

15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,

20 N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène} -méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

5 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,

10 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,

15 3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

ester méthylique de l'acide 4-{[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl}-cyclohexanecarboxylique,

2-amino-1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

20 ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

10 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

15 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

20 ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

25 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylene]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

5 4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et encore plus particulièrement préférés sont les dérivés d'azétidine suivants :

10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables des dérivés d'azétidine, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, iséthionate, maleate, 15 méthanesulfonate, méthylène-bis-β-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

L'effet de synergie de l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes 20 CB1 dans le traitement de la maladie de Parkinson a été déterminé dans un modèle d'akinésie induite par la réserpine chez le rat selon le protocole suivant :

Des rats mâles Sprague-Dawley ont été traités avec la réserpine administrée par voie sous-cutanée à la dose de 3 mg/kg (1ml/kg) afin d'induire une akinésie chez l'animal. 18 heures après ce traitement, l'activité locomotrice de ces animaux a été 25 mesurée et enregistrée à l'aide d'un système automatisé (Videotrack, France). La locomotion, exprimée en centimètres, est estimée par une distance moyenne globale

parcourue pendant cette période ($n= 11-38$ rats par groupe). L'analyse statistique est réalisée par une analyse de variance et une comparaison post-hoc (si approprié) à l'aide d'un test de Mann et Whitney. Un effet significatif est noté pour $p<0.05$.

Les résultats sont exprimés dans le tableau ci dessous en pourcentage d'augmentation 5 par rapport à l'activité du quinpirole et en pourcentage de diminution par rapport à l'activité d'une très forte dose de lévodopa.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'un agoniste dopaminergique D2 (quinpirole) est réalisée de la manière suivante :

Le produit antagoniste CB1 (1.5 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et le quinpirole (62.5 µg/kg i.p., 10 1 ml/kg) sont co-administrés 18 heures après l'injection de réserpine. L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration des produits et dure 1 heure.

L'association d'un antagoniste du récepteur CB1 et d'une forte dose de lévodopa (modèle de dyskinésie) est réalisée de la manière suivante :

15 Le produit antagoniste CB1 (3 mg/kg i.p., 2 ml/kg) et la lévodopa (120 mg/kg + bensérazide 50 mg/kg i.p., 5 ml/kg) sont co-administrés. Le bensérazide est un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique, ce qui permet à la lévodopa de franchir la barrière hémato-encéphalique avant sa transformation en dopamine. L'enregistrement de l'activité motrice débute 5 minutes après la co-administration et 20 dure 2.5 heures.

| Rats réservinés | Association au quinpirole (62.5 µg/kg ip) | Association à la lévodopa (120 mg/kg ip) |
|---------------------------|--|---|
| Exemple 1 | +125% *** (1.5 mg/kg i.p.) | - 42% * (3 mg/kg i.p.) |
| SR141716A 1 mg/kg i.p. | +116% *** | - 61% * |

Exemple 1 : 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)-méthylène] azétidine)

SR141716A : N-(piperidin-1-yl-5(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamidehydrochloride

ANOVA + Mann-Whitney : *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Ces résultats selon l'invention démontrent que les antagonistes du récepteur CB1 :

- potentialisent significativement les effets d'un agoniste dopaminergique D2 (réduction des symptômes parkinsoniens)
- 5 - et réduisent l'hyperactivité induite par une très forte dose de lévodopa (activité anti-dyskinétique)

Les composés de l'association peuvent être employés par voie orale, parentérale, transdermale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de façon étalée dans le temps.

10 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs antagonistes du récepteur CB1 tels que définis précédemment avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

20 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des elixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

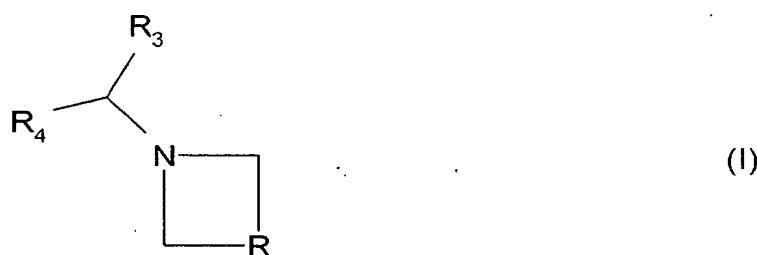
Les compositions pharmaceutiques renfermant l'association telle définie précédemment contiennent généralement 0,1 à 500 mg de l'antagoniste CB1. La présente invention concerne également la méthode de traitement de la maladie de Parkinson qui consiste à administrer au patient une association ou une composition pharmaceutique renfermant l'association telle que définie précédemment soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 0,1 à 500 mg par jour par voie orale pour un adulte de l'antagoniste CB1.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

REVENDICATIONS

1. Association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :



dans laquelle

R représente une chaîne



10 R₁ représente un radical méthyle ou éthyle,

R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano, -CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle,

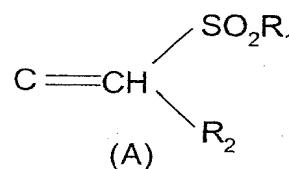
REVENDICATIONS

1. Association de un ou plusieurs produits qui activent la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et de un ou plusieurs dérivés d'azétidine antagonistes CB1 de formule I :

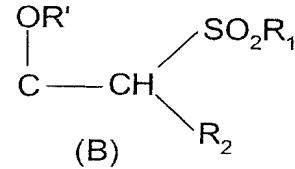


dans laquelle

R représente une chaîne



ou



10. — R₁-représente un radical méthyle ou éthyle,

R₂ représente soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, -CO-alk, hydroxy, -COOR₅, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, -CO-NH-NR₆R₇, -N(alk)COOR₈, cyano, -CONHR₉, -CO-NR₁₆R₁₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -O-alk-NR₁₂R₁₃ ou alkylthioalkyle soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, indolinyle, indolyle,

isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, 5 -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, 10 trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 15 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₅ est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, 20

R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant 25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COOalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

isochromannyle, isoquinolyle, pyridyle, quinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, -COOR₅, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy, nitro, -NR₆R₇, 5 -CO-NH-NR₆R₇, cyano, -CONHR₉, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent soit un aromatique choisi parmi phényle, naphtyle ou indényle, ces aromatiques étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs halogène, alkyle, alcoxy, formyle, hydroxy, trifluorométhyle, 10 trifluorométhoxy, -CO-alk, cyano, -COOR₅, -CONR₁₀R₁₁, -CO-NH-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle, -alk-NR₆R₇ ou alkylthioalkyle; soit un hétéroaromatique choisi parmi les cycles benzofuryle, benzothiazolyle, benzothiényle, benzoxazolyle, chromannyle, 2,3-dihydrobenzofuryle, 2,3-dihydrobenzothiényle, furyle, isochromannyle, isoquinolyle, pyrrolyle, quinolyle, 15 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, thiazolyle, thiényle, ces hétéroaromatiques pouvant être non substitués ou substitués par un halogène, alkyle, alcoxy, hydroxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, -COOR₅, -CO-NH-NR₆R₇, -CONR₁₀R₁₁, -alk-NR₆R₇, alkylsulfanyle, hydroxyalkyle ou alkylthioalkyle,

R₅ est un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, 20

R₆ et R₇, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, -COOalk, cycloalkyle, alkylcycloalkyle, -alk-O-alk, hydroxyalkyle ou bien R₆ et R₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant 25 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, -COOalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅, oxo, hydroxyalkyle, -alk-O-alk, -CO-NH₂,

R₈ représente un radical alkyle,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote
5 et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant
10 étant éventuellement substitué par un radical alkyle,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote
15 et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical
20 alkyle ou -COOalk,

R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

25 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par dialkylamino, phényle, cycloalkyle (éventuellement substitué par -COOalk) ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote

5 et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₁₀ et R₁₁ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote et étant

10 éventuellement substitué par un radical alkyle,

R₁₂ et R₁₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle ou bien R₁₂ et R₁₃ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote

15 et étant éventuellement substitué par un radical alkyle, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, -CO-alk-NR₁₄R₁₅ ou un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons et contenant un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou -COOalk,

20

R₁₆ et R₁₇ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ayant 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

R' représente un atome d'hydrogène ou un radical -CO-alk,

25 alk représente un radical alkyle ou alkylène,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone,

leur isomères optiques (énantiomères et diastéréoisomères) et leurs sels pharmaceutiquement acceptable.

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,

20 1-benzhydryl-3-{{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène} azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

étant entendu que les radicaux et portions alkyle et alkylène et les radicaux et portions alcoxy sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent 1 à 6 atomes de carbone,

leur isomères optiques (énanthiomères et diastéréoisomères) et leurs sels pharmaceutiquement acceptable.

2. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-benzhydryl-3-[(3-chlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(2,3-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-fluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-benzhydryl-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-bromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,

20 1-benzhydryl-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

(R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

15 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)(phényl)méthyl]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(napht-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)phényle]méthyl]azétidine,

(R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)phényle]méthyl]azétidine,

15 (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)phényle]méthyl]azétidine,

1-[bis(4-trifluorométhoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-[bis(4-trifluorométhylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényle]méthylsulfonyl}méthylène}azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-[(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (S)-1-[(4-chlorophényl)(2,4-dichlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(hydroxyméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)[4-(pyrrolidylméthyl)phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-[(RS)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(R)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(S)-(4-chlorophényl) [4-(3,3-diméthyl-pipéridin-1-yl-méthyl) phényl]méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(thiomorpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-éthyl-N-cyclohexyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[(4-éthoxycarbonylpipérazinyl)méthyl]phényl}méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(N-cyclopropyl-N-propyl-aminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diisopropylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(RS)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{{(R)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{{(S)-(4-chlorophényl){4-[bis-(2-méthoxyéthyl)aminométhyl]phényl}méthyl}}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(di-n-propylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipéridin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(morpholin-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(diéthylaminométhyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(pipérazin-2-one-4-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(RS)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-{(R)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 1-{(S)-(4-chlorophényl)[4-(imidazol-1-yl-méthyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N,N-diméthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(RS)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (R)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-{(4-chlorophényl)[4-(N-éthylcarbamoyl)phényl]méthyl}-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 (RS)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-carbamoylphényl)(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine;

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylméthyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
5

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]
15 azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]}
máthylène}azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-dichlorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(3-méthylsulfanylphényl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
5

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-pyrrolidinylphényl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-hydroxyméthylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{(méthylsulfonyl)[3-(N-pipéridylcarbamoyl)phényl]méthylène}azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylsulfanylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

10 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

1-[bis(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-[bis(2-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(3-fluorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

(S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

10 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

15 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-benzhydryl-3-[(éthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{3-[N-(4-méthylpipérazinyl)carbamoyl]phényl}(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine,

20 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-{{[3-(2,2-diméthylcarbohydrazido)phényl](méthylsulfonyl)méthylène}azétidine;

1-[bis(thién-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(p-tolyl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(phényl)méthylène]azétidine,

1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,

1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),

15 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

20 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-((1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,

1-[(4-chlorophényl)(4-hydroxyméthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthylaminophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

5 (RS)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

(R)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

10 (S)-1-[(4-chlorophényl)(thiazol-2-yl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthylène]azétidine,

1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-hydroxy-3-[(méthylsulfonyl)(2-méthoxycarbonylthién-5-yl)méthyl]azétidine-(RS),

15 1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(2-isobutylaminocarbonylthién-5-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

20 1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-4-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

1-[[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(méthylsulfonyl)(pyridin-3-yl)méthyl-(RS)]azétidin-3-ol,

3-({1-[(bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-morpholin-4-yl-propyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,

5 3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-10 isobutyl-benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,

15 N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-20 (1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-diméthylamino-propyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)benzamide,

5 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-1-méthyl-éthyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-pipéridin-1-yl-benzamide,

10 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-isobutyl-benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(3-imidazol-1-yl-propyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-diméthylamino-éthyl)benzamide,

15 N'-méthyl-hydrazide de l'acide 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)benzoïque,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-morpholin-4-yl-éthyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(1-éthyl-pyrrolidin-2-ylméthyl)benzamide,

20 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diméthyl-propyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclohexylméthyl-benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,

5 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

10 3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,

3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

ester méthylique de l'acide 4-{{3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino}méthyl}-cyclohexanecarboxylique,

15 2-amino-1-{4-[3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,

20 1-{4-[3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-((1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène)-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-cyclopropylméthyl-benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-méthyl-butyl)benzamide,

5 3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-phényl-propyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(tetrahydro-furan-2-ylméthyl)benzamide,

10 3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2,2-diphényl-éthyl)benzamide,

3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)N-(2-éthyl-butyl)benzamide,

ester méthylique de l'acide 4- $\{[3-(\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}-méthanesulfonyl-méthyl)benzoylamino]méthyl\}$ -cyclohexanecarboxylique,

15 2-amino-1-{4-[3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)carbamique,

20 1-{4-[3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-méthylamino-éthanone,

ester tert-butylique de l'acide (2-{4-[3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-oxo-éthyl)N-méthyl-carbamique,

25 N-méthylamide de l'acide 4-[3-($\{1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène\}$ -méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carbothioic,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

5 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

10 1-{4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl}-2-diméthylamino-éthanone,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

15 ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

N-méthylamide de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

ester de méthyl de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

5 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-isobutyl-pipérazine,

1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]-4-éthyl-pipérazine,

10 4-acétyl 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

1-[4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazin-1-yl]-2-diméthylamino-éthanone,

15 1-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine,

ester tert-butylique de l'acide 4-[3-({1-[bis-(4-chlorophényl)méthyl]azétidin-3-ylidène}-méthanesulfonyl-méthyl)phényl]pipérazine-1-carboxylique,

1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,

20 3-acétoxy-1-[bis(4-méthoxycarbonylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthyl-(RS)]azétidine,

(RS)-4-[4-((4-chlorophényl){3-[(3,5-difluorophényl)méthanesulfonyl-méthylène]azétidin-1-yl}-méthyl)benzyl]morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}butyl)morpholine,

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule
5 I telle que définie dans la revendication 1 est

1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine)

ses sels pharmaceutiquement acceptables

4. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
10 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés
suivants :

bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa,
dopadose, CHF1301, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine,
sphéramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone,
15 entacapone

5. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

20 6. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényle)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényle)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

7. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
25 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et

4-(4-{3-[(1-benzhydryl-azétidin-3-ylidene)méthanesulfonyl-méthyl]phénoxy}-propyl)morpholine,

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3: Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule
5 I telle que définie dans la revendication 1 est

1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine)

ses sels pharmaceutiquement acceptables

4. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
10 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés
suivants :

bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa,
dopadose, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole, rotigotine, spheramine,
TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

15 5. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

6. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
20 neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

7. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la
neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et
25 l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

8. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et
5 l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

9. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-
10 difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

10. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste
CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-
difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

15 11. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament.

12. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson.

20 13. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour son usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.

14. Composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et un ou plusieurs antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1 avec un véhicule compatible et pharmaceutiquement acceptable.

8. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramipexole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

5 9. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

10 10. Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

11. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament.

15 12. Association selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour son application à titre de médicament dans le traitement de la maladie de Parkinson.

13. Composition pharmaceutique contenant un ou plusieurs produits activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau et un ou plusieurs antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1 avec un véhicule compatible et pharmaceutiquement acceptable.

20 14. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisé en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

15 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine)

25 leurs sels pharmaceutiquement acceptables

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisé en ce que le composé de formule I telle que définie dans la revendication 1 est choisi parmi les composés suivants :

1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
5 azétidine)
leurs sels pharmaceutiquement acceptables

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisé en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

10 bromocriptine, cabergoline, talipexole, Adrogolide, BAM-1110, duodopa, lévodopa, dopadose, CHF1301, CHF1512, PNU-95666, ropinirole, pramipexole , rotigotine, spheramine, TV1203, uridine, rasagiline, selegiline, SL340026, tolcapone, entacapone

15 17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

20 18. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

25 19. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le 1-[(bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisé en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est choisi parmi les composés suivants :

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la lévodopa et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est le ropinirole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 19 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la bromocriptine et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramipexole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine).

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la pramixepole et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

5 21. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est la rasagiline et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

10 22. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène] azétidine.

23. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 à 22 pour un usage simultané, séparé ou étalé dans le temps.

15 24. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 à 23 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1.

20 25. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 caractérisée en ce que le produit qui active la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau est l'entacapone et l'antagoniste CB1 est le 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(methylsulfonyl)méthylène] azétidine).
- 5 22. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 à 23 0,1 à 500mg d'un antagoniste CB1 de formule I telle que définie dans la revendication 1.
- 10 23. Application d'un produit activant la neurotransmission dopaminergique dans le cerveau pour la préparation d'un médicament devant être utilisé en combinaison avec un dérivé d'azétidine antagoniste CB1 de formule I telle définie dans la revendication 1 dans le traitement de la maladie de Parkinson.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg -
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /250699

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|------------------------|-----|-----------|--|---------|--------|--|---------|-----|------------------------|--|----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--------|--|---------|--------|--|---------|-----|------------------------|--|----------------------|--------------|--|--|--|---|--|--|--|-------|--|---------|--------|--|---------|-----|------------------------|--|----------------------|-------------|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> | ST 01024 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | 01 11201 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BENAVIDES</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Jésus</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>47 Avenue de Seine</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>92500 RUEIL-MALMAISON</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BOCCIO</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Daniel</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>27 rue de Lourdeau</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>77310 PRINGY</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> | | | Nom | BENAVIDES | | Prénoms | Jésus | | Adresse | Rue | 47 Avenue de Seine | | Code postal et ville | 92500 RUEIL-MALMAISON | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BOCCIO</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Daniel</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>27 rue de Lourdeau</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>77310 PRINGY</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> | | | Nom | BOCCIO | | Prénoms | Daniel | | Adresse | Rue | 27 rue de Lourdeau | | Code postal et ville | 77310 PRINGY | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> | | | Nom | HENIN | | Prénoms | Yvette | | Adresse | Rue | 12 rue Duchefdelaville | | Code postal et ville | 75013 PARIS | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | |  ROUSSEAU Pierrick | | |
| Nom | BENAVIDES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | Jésus | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | 47 Avenue de Seine | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | 92500 RUEIL-MALMAISON | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">BOCCIO</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Daniel</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>27 rue de Lourdeau</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>77310 PRINGY</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> | | | Nom | BOCCIO | | Prénoms | Daniel | | Adresse | Rue | 27 rue de Lourdeau | | Code postal et ville | 77310 PRINGY | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> | | | Nom | HENIN | | Prénoms | Yvette | | Adresse | Rue | 12 rue Duchefdelaville | | Code postal et ville | 75013 PARIS | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | |  ROUSSEAU Pierrick | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom | BOCCIO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | Daniel | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | 27 rue de Lourdeau | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | 77310 PRINGY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">HENIN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Yvette</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Duchefdelaville</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>75013 PARIS</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">  ROUSSEAU Pierrick </td> </tr> </table> | | | Nom | HENIN | | Prénoms | Yvette | | Adresse | Rue | 12 rue Duchefdelaville | | Code postal et ville | 75013 PARIS | Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | |  ROUSSEAU Pierrick | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom | HENIN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | Yvette | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | 12 rue Duchefdelaville | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | 75013 PARIS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  ROUSSEAU Pierrick | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa

N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 313 W /250899

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|---------------------|-----|---------------|--|---------|-------|--|---------|-----|-------------------|----------------------|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|--|--|---------|-----|--|----------------------|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|---------|--|--|---------|-----|--|----------------------|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|
| Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> | ST 01024 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | 01 11201 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RECEPTEUR CB1 ET D'UN PRODUIT QUI ACTIVE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE DANS LE CERVEAU, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AVENTIS PHARMA S.A. 20 Avenue Raymond Aron 92160 ANTONY | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">PIOT-GROSJEAN</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Odile</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>12 rue Guy Moquet</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>94600 CHOisy LE ROI</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> </td> </tr> </table></td> </tr> </table> | | | Nom | PIOT-GROSJEAN | | Prénoms | Odile | | Adresse | Rue | 12 rue Guy Moquet | Code postal et ville | 94600 CHOisy LE ROI | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> | | | Nom | | | Prénoms | | | Adresse | Rue | | Code postal et ville | | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> | | | Nom | | | Prénoms | | | Adresse | Rue | | Code postal et ville | | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | ROUSSEAU Pierrick  | | |
| Nom | PIOT-GROSJEAN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | Odile | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | 12 rue Guy Moquet | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | 94600 CHOisy LE ROI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> </td> </tr> </table> | | | Nom | | | Prénoms | | | Adresse | Rue | | Code postal et ville | | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> | | | Nom | | | Prénoms | | | Adresse | Rue | | Code postal et ville | | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | ROUSSEAU Pierrick  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (<i> facultatif </i>)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ROUSSEAU Pierrick  </td> </tr> </table> | | | Nom | | | Prénoms | | | Adresse | Rue | | Code postal et ville | | Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | ROUSSEAU Pierrick  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nom | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prénoms | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adresse | Rue | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Code postal et ville | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Société d'appartenance (<i> facultatif </i>) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ROUSSEAU Pierrick  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |